

Aus der Abteilung Strahlentherapie und Nuklearmedizin
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Werner Schumacher

Die radioaktive Phosphorthherapie
bei der Polycythaemia vera -
die Ergebnisse dieser Therapie
bei 54 Patienten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kepert, Siegfried
Byliczki

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung Strahlentherapie und Nuklearmedizin
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Werner Schumacher

Die radioaktive Phosphorthherapie bei der Polycythaemia vera - die Ergebnisse dieser Therapie bei 54 Patienten



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kepert, Siegfried
Byliczki

Referent: Professor Dr.med Werner Schumacher

Korreferent: Professor Dr. Irene Boll



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20.10.1976

Herrn Professor Dr. Schumacher danke ich für die
Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung.

1. Einleitung

2. Aetiologie

3. Radioaktive Phosphorthherapie

4. Methodik

5. Beobachtungsgut

6. Hämatologische Parameter

7. Therapie

8. Remissionen

DISKUSSION

1. Beobachtungsgut

2. Hämatologische Parameter

3. Therapie

4. Remissionen

5. Leukämierate bei der Polycythaemia vera

ZUSAMMENFASSUNG

1. Einleitung

Das Krankheitsbild der Polycythaemia vera ist erstmals um die Jahrhundertwende von VAQUEZ (82) und OSLER (63) exakt beschrieben worden.

Besonders nach der Einführung der Radiophosphorthherapie durch LAWRENCE (45) erschienen zahlreiche Veröffentlichungen mit Berichten über klinische und therapeutische Erfahrungen bei der Polycythaemia vera.

In der angloamerikanischen Literatur erschienen Monographien über das Krankheitsbild. (47,49)

Die Aetiologie und die Pathogenese sind bis heute ungeklärt geblieben.

Gegenstand einer sehr kritischen Diskussion sind in der Literatur die zur Anwendung kommenden symptomatischen Therapiemaßnahmen.

Nach der Veröffentlichung von MODAN und LILIENFELD (54) ist die Diskussion über die Zweckmäßigkeit der Radiophosphorthherapie sehr strittig.

Die Autoren bewerten die Ergebnisse und die Wahrscheinlichkeit der therapiebedingten Nebenwirkungen der Radiophosphorthherapie sehr unterschiedlich.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Untersuchungsergebnisse und die Resultate der Behandlungen mit radioaktivem Phosphor bei den an Polycythaemia vera erkrankten Patienten, die von 1956 bis 1975 in der Ambulanz der Nuklearmedizin des Rudolf - Virchow - Krankenhauses Berlin behandelt wurden.

2. Aetiologie

Die Polycythaemia vera ist eine primäre Knochenmarkserkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine Proliferation des erythropoetischen, leukopoetischen und thrombopoetischen Systems und durch eine Vermehrung der gesamten Blutmenge. (74)

DAMESHEK (17), ERF (20), WASSERMANN (88) u.a. definieren die Polycythaemia vera als ein langsam sich entwickelndes, relativ benignes Neoplasma des retikuloendothelialen Systems. (66,70,78,83)

Neoplasma - wegen der ziellosen, generalisierten Proliferation des Knochenmarkes und als relativ benigne wegen der langen Verlaufszeit der Krankheit.

METCALF, LENNERT (zit. 75) vermuten das primäre Geschehen der Erkrankung in der Störung der Entwicklung und Differenzierung von Blutzellen aus den pluripotenten und noch undifferenzierten Stammzellen des Knochenmarkes.

Die ungeklärte Genese führte zur Prägung des Begriffes myeloproliferatives Syndrom. DAMESHEK (15,17) faßte unter diesem Begriff eine Reihe von Dysfunktionen des Knochenmarkes unbekannter Aetiologie und Pathogenese zusammen und beschreibt die Zusammenhänge zwischen der Polycythaemia vera, der myeloischen Leukämie, der Erythraemie und der Osteomyelosklerose.

3. Radioaktive Phosphorthherapie

Die radioaktive Phosphorthherapie bei der Polycythaemia vera ist auch heute noch als Standardmethode anerkannt. (1,2,3,7,8,9,11,12,18,19,20,22, 24,25,26,32,33,34,42,58, 60,65,69,77,89)

Der Phosphor wird in allen Zellen des Körpers in Abhängigkeit von ihrem Phosphatstoffwechsel angereichert. Er wird in alle phosphorhaltige Substanzen, wie Nucleinsäuren und Enzyme eingebaut. (74)

WEJER und Mitarbeiter (zit. 74) fanden in ihren Untersuchungen eine doppelt höhere Konzentration des radioaktiven Phosphors in den Zellen des hyperplastischen Knochenmarkes als in anderen Körperzellen.

Eine etwas größere Selektivität ist durch die Tatsache gegeben, daß malignes Gewebe und auch schnell wachsendes Gewebe reichlicher Phosphor aufnehmen und daß die

Strahlenempfindlichkeit undifferenzierter Zellen nach dem Gesetz von BERGONIE und TRIBONDEAU erhöht ist. (18,57,69) Der radioaktive Phosphor ^{32}P ist ein energiereicher β -Strahler, der mit einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen zerfällt. Bei dem natürlichen Zerfall entsteht Schwefel ^{32}S . Die Strahlung ist weitestgehend auf den Ort der Deponierung des Radionuklids ^{32}P beschränkt. Bei einer maximalen Reichweite der Strahlung von 6 mm beträgt die mittlere Reichweite nur 2 mm.

WEJER und Mitarbeiter (zit. 74) errechneten von der Verteilung 2:1 ausgehend eine Knochenmarksdosis von 5-11 rad/mCi ^{32}P .

Nach Messungen von LEDLIE (zit. 74) im Ganzkörperzähler beträgt die Dosis 46 rad/5 mCi ^{32}P .

Die Wirkung des radioaktiven Phosphors beruht auf einer Hemmung der Hämatopoese. (47,74)

Der direkte Einfluß der energiereichen β -Strahlen, die Transmutation und der biochemische Effekt des beim Kernzerfall entstehenden Schwefels ^{32}S , der normalerweise in den Nucleinsäuren nicht enthalten ist, erzielen gemeinsam die therapeutische Wirkung. (69,74)

Durch den Einbau des radioaktiven Phosphors in die Nucleinsäuren, den Bausteinen der Chromosomen, kann die Strahlung im Ruhekern und in den empfindlichen Stadien der Mitose innerhalb der Chromosomen voll zur Wirkung kommen. (5,18)

4. Methodik

Diese Arbeit berichtet von den Ergebnissen der radioaktiven Phosphorthherapie, die bei 54 an einer Polycythaemia vera erkrankten Patienten gesichert wurden. Die Patienten kamen vom August 1956 bis zum 30.9.75 in der Nuklearmedizin des Rudolf - Virchow - Krankenhauses Berlin zur klinischen Behandlung.

Von allen Patienten wurden die ermittelten Werte aus der Kartei der Ambulanz erfaßt, deren erste Radiophosphorthherapie 2 Jahre bis 19 Jahre zurücklag.

Bei der Auswertung wurden die Patienten mit einer symptomatischen Polyglobulie nicht berücksichtigt, die mit radioaktivem Phosphor behandelt wurden.

Das Krankengut wurde hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung und der hämatologischen Parameter, wie peripheres Blutbild mit den Werten der Erythrocyten, der Leukocyten, der Thrombocyten, des Hämoglobins, des Erythrocyten- und Gesamtblutvolumens sowie des Hämatokrits analysiert. Die Volumenwerte und der Hämatokrit wurden in der Ambulanz mit 131 -Jod nach der Indikatorermethode RIHSA (radioactive iodinated human serumalbumine) bestimmt. Die Werte des peripheren Blutbildes wurden sowohl von den Karteikarten entnommen, als auch direkt bei den Hausärzten der Patienten erfragt. Die Hausärzte gaben auch Informationen über den klinischen Verlauf und über anderweitige Behandlungsmaßnahmen.

Nach den vorliegenden objektiven hämatologischen Parametern wurden die Remissionen der Erkrankung errechnet. Zumeist wurden die Patienten nach Abschluß der internen Diagnostik mit gesicherter Diagnose einer Polycythaemia vera von den behandelnden Ärzten zur Radiophosphorthherapie in die Ambulanz eingewiesen.

Eine Polycythaemia vera wurde diagnostiziert, sofern das Erythrocytenvolumen über 50 ml pro kg Körpergewicht erhöht war und die Erythrocyten 6 Millionen pro mm^3 , das Hämoglobin 17g% überstiegen. Als weitere Kriterien galten die Erhöhung des Hämatokrits über 60% und die deutliche Verkürzung der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Ein Absinken der Erythrocyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits und des Erythrocytenvolumens unter die oben genannten Grenzwerte galten als Merkmale einer Remission. Zugleich fand sich in der Remission eine deutliche Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens.

Die Indikation zur Radiophosphorthherapie war stets gegeben, wenn neben den wesentlich erhöhten hämatologischen Parametern ein unbefriedigender klinischer Allgemeinzustand und ein erheblicher subjektiver Beschwerdekomples

vorlagen.

5. Beobachtungsgut

54 Patienten mit einer Polycythaemia vera wurden vom August 1956 bis zum 30. September 1975 mit radioaktivem Phosphor behandelt. In diesem Zeitraum wurden 105 Behandlungen mit radioaktivem Phosphor vorgenommen.

Von den 54 Patienten gehören 29 Patienten dem männlichen Geschlecht und 25 Patienten dem weiblichen Geschlecht an. Das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich beträgt 1,2 zu 1.

Bei Therapiebeginn war der jüngste Patient 26 Jahre alt und der älteste Patient war 90 Jahre alt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,1 Jahre; dabei war das mittlere Alter der Männer 58,1 Jahre und das mittlere Alter der Frauen 65,4 Jahre. Die Altersverteilung der Patienten bei Therapiebeginn veranschaulicht die Tabelle 1.

Tab. 1 Altersverteilung der Patienten bei Therapiebeginn

Alter in Jahren	Patientenzahl	Anteil in %
20 - 30	2	3,7
31 - 40	1	1,8
41 - 50	9	16,7
51 - 60	13	24,1
61 - 70	8	14,8
71 - 80	19	35,2
81 - 90	2	3,7
Gesamt	54	100

In dem bereits genannten Beobachtungszeitraum sind 21 Patienten verstorben und zwar 8 Männer und 13 Frauen. Bei den meisten Patienten trat der exitus letalis infolge von Komplikationen des Herz- Kreislaufsystemes ein. Bei zwei Patienten trat der Tod im diabetischen Koma ein. Bei zwei Patienten zeigte das Finalstadium der Erkrankung das klinische Bild einer partiellen Knochenmarksinsuffizienz. Es fand sich eine Leukocytose mit Werten um 20 000 Leukocyten pro mm^3 mit einer deutlichen Linksverschiebung im Differentialblutbild.

Dagegen war die Erythropoese deutlich vermindert, im peripheren Blutbild waren das Gesamthämoglobin und die Erythrocyten deutlich erniedrigt.

Bei den verstorbenen Patienten errechnete sich das mittlere Todesalter bei den Männern mit 70,5 Jahren und bei den Frauen mit 77,3 Jahren.

In der Tabelle 2 werden die Todesursachen der verstorbenen Patienten aufgeführt. Bei den gesicherten Todesursachen ließ sich bei keinem Patienten eine leukämische Komplikation feststellen.

Tab.2 Todesursachen der verstorbenen Patienten

Todesursachen	Patientenzahl	Anteil in %
Herzversagen	6	28,6
zerebral-vasculäre	5	23,8
Knochenmarksinsuffizienz	2	9,5
Diabetisches Koma	2	9,5
Niereninsuffizienz	1	4,8
Unbekannt	5	23,8
Gesamt	21	100

14 Patienten verstarben in den ersten vier Jahren nach dem Beginn der Radiophosphorthherapie.

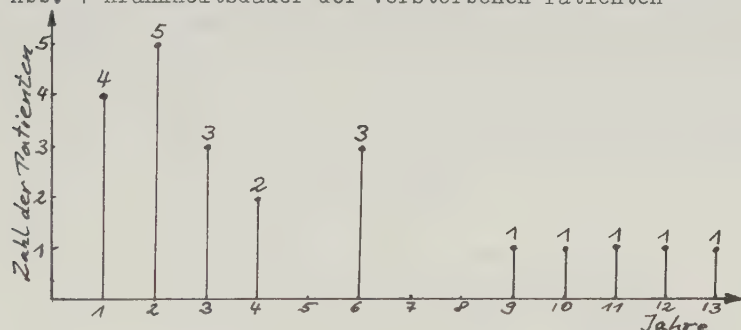
Das mittlere Todesalter dieser Patienten war mit 76 Jahren sehr hoch.

Hierbei wurden 13 Patienten nur einmal mit radioaktivem Phosphor behandelt. Sie erhielten eine mittlere Dosis von 5,3 mCi. Zwei Radiophosphorgaben mit den Einzeldosen 6,0 mCi und 7,0 mCi in einem 12-monatigen Abstand erhielt ein Patient.

In einem Rezidiv der Erkrankung starben 11 Patienten nach Komplikationen des Herz - und Kreislaufsystemes. Bei 2 Patienten führte eine diabetische Stoffwechselentgleisung zum Tode.

In der Abbildung 1 wird die Krankheitsdauer vom Therapiebeginn bis zum exitus letalis dargestellt.

Abb. 1 Krankheitsdauer der verstorbenen Patienten



Exakte Angaben über die Krankheitsdauer und Überlebenszeit können aus dem vorgegebenen Krankengut nicht gemacht werden, da für die Mehrzahl der Patienten ein nicht ausreichend langer Beobachtungszeitraum vorliegt. Wir haben bisher einige sehr lange Krankheitsverläufe beobachtet.

Bei 19 Patienten sahen wir Krankheitsverläufe von 7 bis 13 Jahren; 14 Patienten leben noch.

Krankheitsverläufe von über 13 Jahren sahen wir bei 5 Patienten. 4 dieser Patienten leben noch und befinden sich in Remission.

In der Tabelle 3 wird die Krankheitsdauer in Jahren nach Therapiebeginn bei den noch lebenden Patienten dargestellt.

Tab. 3 Krankheitsdauer nach Therapiebeginn

Krankheitsdauer in Jahren	Patientenzahl	Anteil in %
2	2	9
3	2	9
4	4	18,5
5	-	-
6	-	-
7	2	9
8	1	4,3
9	2	9
10	-	-
11	4	18,5
12	1	4,3
13	4	18,5
Gesamt	22	100

6. Hämatologische Parameter

Bei Therapiebeginn waren das Erythrocytenvolumen, das Gesamtblutvolumen und der Hämatokrit stets beträchtlich erhöht. Gleichfalls fanden wir im peripheren Blutbild deutlich erhöhte Werte der Erythrocyten und des Hämoglobins. Die zahlenmäßige Erhöhung der Leukocyten und der Thrombocyten war dagegen sehr unterschiedlich ausgeprägt. Im peripheren Blutbild fand sich nur bei 14 Patienten eine deutliche Leukocytose. Bei diesen Patienten schwankten die Leukocytenzahlen zwischen 15 000 bis 20 000 pro mm^3 . Das weiße Differentialblutbild zeigte hier stets eine Linksverschiebung.

Zur Vermeidung hämorrhagischer Komplikationen sind Thrombocytenzählungen vor der Radiophosphorthherapie notwendig. Bei verminderten Thrombocytenzahlen wurde keine Radiophosphorthherapie eingeleitet. Die Zahlen der Thrombocyten lagen bei unseren Patienten zu Beginn der Therapie meist im Normbereich. Nur bei 16 Patienten fanden wir mäßig erhöhte Thrombocytenzahlen von 400 000 bis 650 000 pro mm^3 .

3 bis 5 Monate nach der Radiophosphorgabe näherten sich bei der Mehrzahl der Patienten die erhöhten Werte der hämatologischen Parameter den Normalwerten an.

Bei 10 Patienten sanken die erhöhten hämatologischen Parameter zunächst deutlich unter die Normalwerte ab; um dann in der Folgezeit langsam wieder anzusteigen.

Im folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der erfaßten hämatologischen Parameter vor und nach den Radiophosphorthapien gegeben.

Abb. 2 Bei Therapiebeginn Erythrocyten der männlichen Patienten

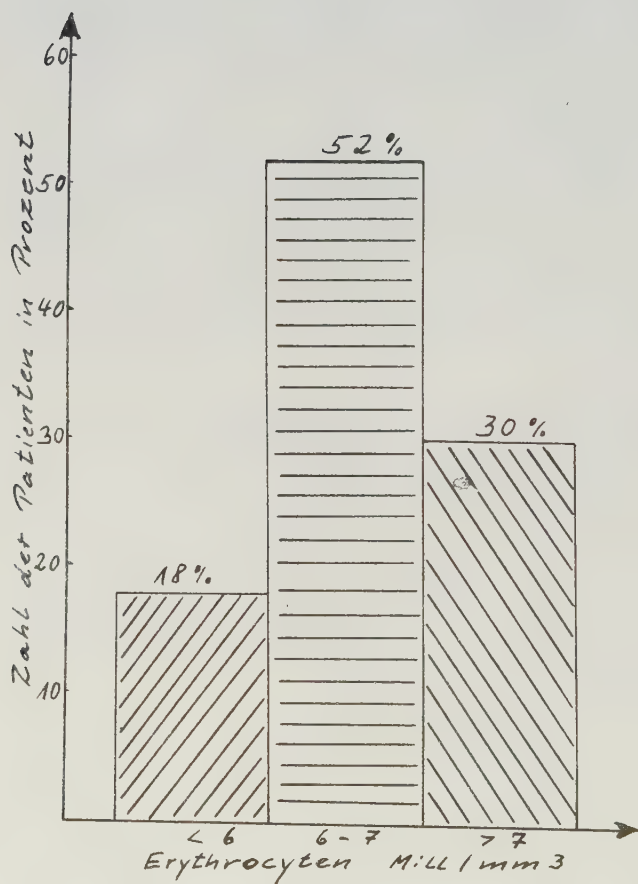


Abb. 3 Bei Therapiebeginn Erythrocyten der weiblichen Patienten

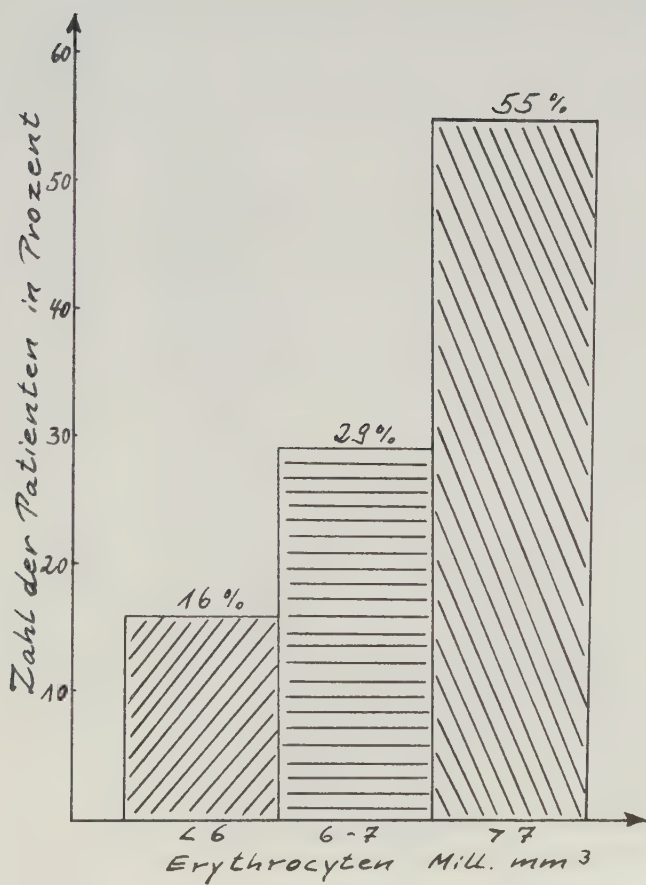


Abb. 4 Bei Therapiebeginn Hämoglobin der männlichen Patienten

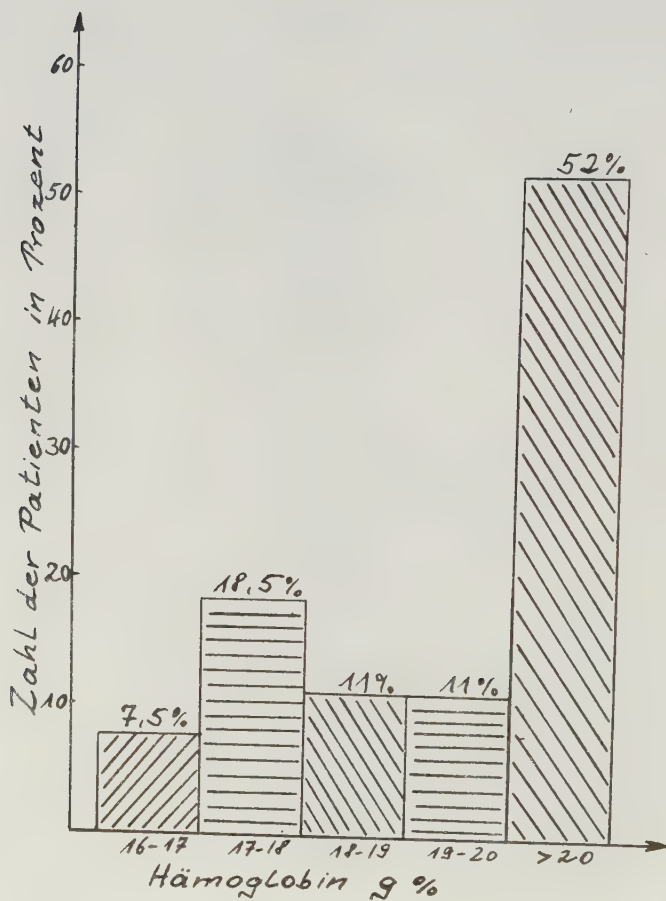


Abb. 5 Bei Therapiebeginn Hämoglobin der weiblichen Patienten

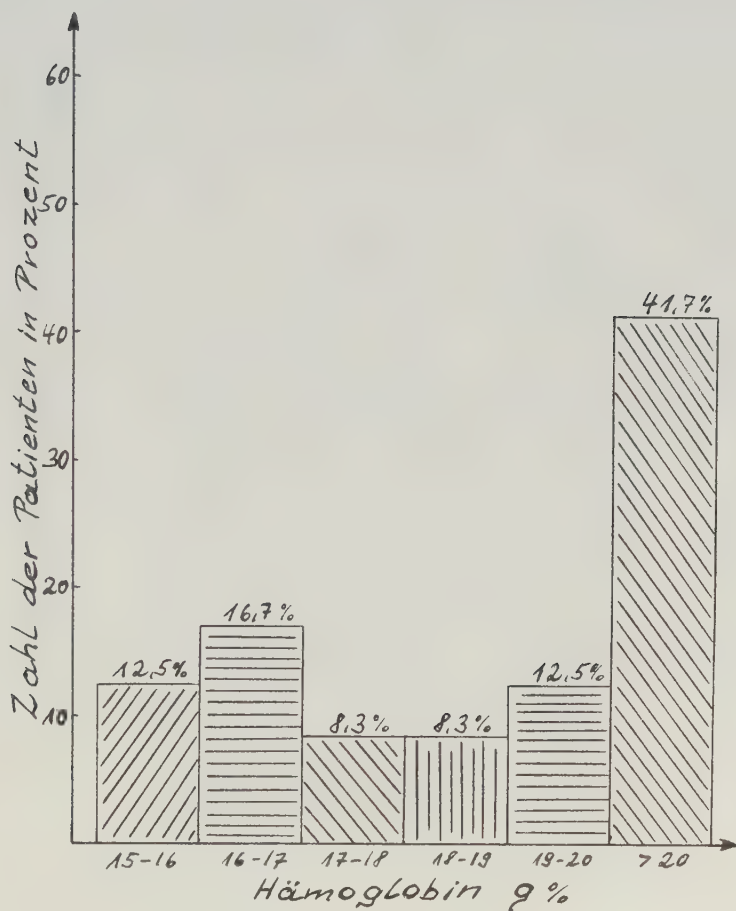


Abb. 6 Bei Therapiebeginn Hämatokrit der männlichen Patienten

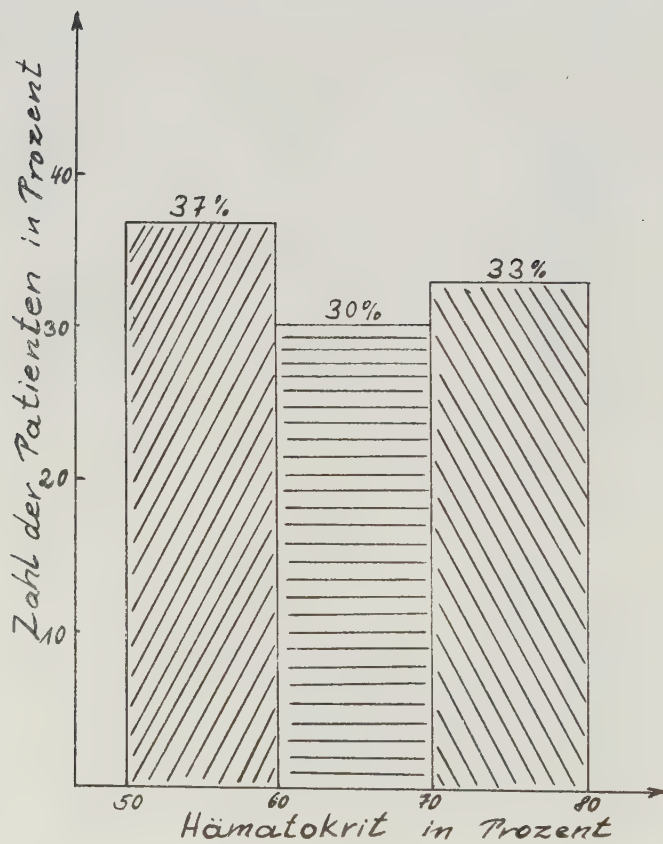
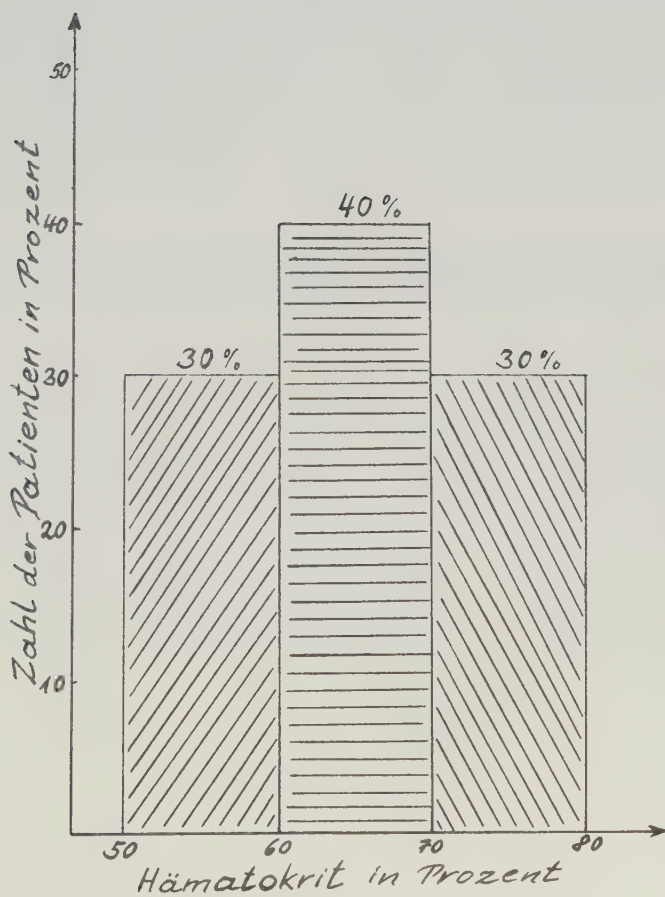


Abb. 7 Bei Therapiebeginn Hämatokrit der weiblichen Patienten



Tab. 4 Hämatologische Parameter vor der Radiophosphor-
therapie bei den männlichen Patienten

	Mittelwert	Grenzwerte
Erythrocytenvolumen		
ml/kg Körpergewicht	76,9	53,5 - 115,3
Gesamtblutvolumen		
ml/kg Körpergewicht	103,1	77 - 145
Hämatokrit in %	66,7	55 - 77
Hämoglobin g %	20,1	16,4 - 23,2
Erythrocyten Mill/mm ³	7,46	5,7 - 10,5
Leukocyten / mm ³	13 200	6 700 - 19 000
Thrombocyten / mm ³	200 000	142 000 - 413 000

Tab. 5 Hämatologische Parameter 4 Monate nach der Radio-
phosphorthherapie bei den männlichen Patienten

	Mittelwert	Grenzwerte
Erythrocytenvolumen		
ml/kg Körpergewicht	42,6	32,9 - 48,3
Gesamtblutvolumen		
ml/kg Körpergewicht	76,5	69,5 - 83,3
Hämatokrit in %	54	41 - 62
Hämoglobin g %	16,3	11,4 - 18,5
Erythrocyten Mill/mm ³	5,7	4,3 - 6,9

Tab. 6 Hämatologische Parameter vor der Radiophosphor-
therapie bei den weiblichen Patienten

	Mittelwert	Grenzwerte
Erythrocytenvolumen		
ml/kg Körpergewicht	69	52,6 - 81,8
Gesamtblutvolumen		
ml/kg Körpergewicht	101,3	79,1 - 121,8
Hämatokrit in %	68,2	59 - 81
Hämoglobin g %	19,6	16,1 - 24,4
Erythrocyten Mill/mm ³	7,1	6,1 - 9,1
Leucocyten / mm ³	13 100	5 600 - 20 500
Thrombocyten / mm ³	341000	122 000 - 648 000

Tab. 7 Hämatologische Parameter 4 Monate nach der Radio-
phosphorthherapie bei den weiblichen Patienten

	Mittelwert	Grenzwerte
Erythrocytenvolumen		
ml/kg Körpergewicht	43,4	30,1 - 56,8
Gesamtblutvolumen		
ml/kg Körpergewicht	81,4	72,3 - 94
Hämatokrit in %	47	43 - 53
Hämoglobin g %	13,7	9,7 - 16,4
Erythrocyten Mill/mm ³	4,9	3,8 - 5,5

7. Therapie

Die Applikation des radioaktiven Phosphors erfolgte bei den 105 Behandlungen ausschließlich intravenös. Insgesamt wurde eine Gesamtaktivität von 609,15 mCi injiziert.

In der Regel ging bei den primär behandelnden Ärzten vor der Injektion des Radiophosphors eine Aderlaßbehandlung voraus. Sofern die Indikation für eine Therapie bestand, wurde die Dosierung individuell gestaltet. Bei Berücksichtigung der objektiven Blutwerte, des Allgemeinzustandes, des Alters und der Vorbehandlungen des Patienten erfolgte die Dosierung des radioaktiven Phosphors mit 0,08 bis 0,1 mCi pro kg Körpergewicht.

Die Einzeldosis schwankte zwischen 3,0 mCi bis 10 mCi, im Mittel maß die Einzeldosis 5,8 mCi.

30 Patienten erhielten bisher erst eine Radiophosphorthherapie. 24 Patienten wurden bislang mehrmals mit radioaktivem Phosphor behandelt.

In der Tabelle 8 wird die Häufigkeit der Radiophosphorthherapie dargestellt.

Tab. 8 Zahl der Radiophosphorthapien

Therapiehäufigkeit	Zahl der Patienten
1 mal	30
2 mal	10
3 mal	10
4 mal	1
5 mal	1
6 mal	1
7 mal	-
8 mal	-
9 mal	-
10 mal	1

8. Remission

Der Erfolg der Radiophosphorthherapie ließ sich meist 3 bis 4 Monate nach der Radiophosphorgabe objektivieren. Es fand sich sodann bei 39 Patienten eine erhebliche Senkung bzw. annähernde Normalisierung der Blutzellwerte, des Hämoglobins, des Hämatokrits, des Erythrocyten- und des Gesamtblutvolumens. In 20% der Behandlungen - bei 10 Patienten - sanken die erhöhten hämatologischen Parameter sehr deutlich unter die Normalwerte ab.

Zugleich war das Allgemeinbefinden der Patienten in dieser Phase deutlich verbessert.

Die Remissionsdauer ist ein sehr wesentliches Kriterium der Therapie.

Von Fall zu Fall schwankte die Remissionsdauer recht beträchtlich. Es gab bei einigen Patienten von vornherein kurze Therapieintervalle und bei einigen Patienten recht lange Therapieintervalle.

Eine Abhängigkeit von der Radiophosphordosierung oder von der Länge des Krankheitsverlaufes war nicht erkennbar.

Es fällt eine Abhängigkeit der Remissionsdauer von der Anzahl der Rezidive mit entsprechenden Behandlungen auf. Die Patienten mit einer langen Krankheitsanamnese und vielen Vorbehandlungen haben in der Regel eine kürzere Remissionsdauer. Der therapeutische Erfolg ist bei gleichbleibender Dosierung des Radiophosphors bei einem Rezidiv der Erkrankung vermindert.

Allgemein stellte sich bereits nach der ersten Radiophosphorthherapie ein voller therapeutischer Erfolg mit einer längerfristigen Remission der Erkrankung ein.

Bei 49 von 54 Patienten erbrachte die erste Therapie einen guten therapeutischen Erfolg. Nach der ersten Therapie kam es zu Remissionen, die minimal 6 Monate, maximal 9,5 Jahre und im Mittel 34 Monate anhielten.

Bei 5 Patienten erbrachte die erste Therapie einen nicht ausreichenden Erfolg. Zur Erzielung einer Remission erfolgte hier 2 bis 5 Monate nach der ersten Radiophosphorgabe erneut eine Radiophosphorgabe. Es kam jetzt zu Remissionen, die minimal 8 Monate, maximal 6 Jahre andauerten.

Bei der zweiten Radiophosphorthherapie sahen wir bei 10 Patienten Remissionen von minimal 6 Monaten, maximal 3,5 Jahren und im Mittel von 25,1 Monaten.

Lediglich bei einem Patienten stellte sich keine Remission ein. Bei diesem Patienten mußte auch schon die erste Radiophosphorgabe wiederholt werden, um eine Remission der Erkrankung zu erzielen, die dann 3 Jahre andauerte. Eine vierte Radiophosphorgabe lehnte der Patient 1970 ab und ließ sich fortan in einer anderen Klinik mit Zytostatika behandeln. In den zurückliegenden Jahren wurde bei diesem Patienten eine zytostatische Therapie mit regelmäßigen Aderlässen durchgeführt. Die so erzielten Remissionen waren nur von kurzer Dauer.

Nach der dritten Radiophosphorbehandlung sahen wir bei den Patienten Remissionen, die minimal 1 Jahr, maximal 3 Jahre und im Mittel 22 Monate anhielten.

Eine viermalige Radiophosphorbehandlung haben bisher vier Patienten erhalten. Die Remissionen dauerten hier im Mittel nur 14 Monate an.

Bei einem jetzt 72 jährigen Patienten mit einer 13 jährigen Krankheitsanamnese wurde 10 mal Radiophosphor in einer Dosierung von 0,1 mCi pro kg Körpergewicht gegeben. Von Rezidiv zu Rezidiv wurden bei diesem Patienten kürzere Remissionszeiten beobachtet. Nach anfänglichen mittleren Remissionszeiten von 18 Monaten, erzielten die letzten drei Radiophosphorbehandlungen noch Remissionen, die nur 3 Monate andauerten. Gegenwärtig erhält der Patient eine zytostatische Therapie. Anfänglich war auch diese Therapie nicht sehr erfolgreich, denn die Remissionen währten nur kurze Zeit und es kam dabei zu einer länger anhaltenden Depression aller Knochenmarkszellelemente.

Tab. 9 Aufteilung der Remissionen nach Patienten-
zahl und Remissionsdauer

Remissionsdauer in Jahren	Anzahl der Remissionen		
	1.	2.	3.
unter 1	5 - 22,7%	2 - 20%	-
1 - 2	4 - 18,2%	3 - 30%	4-80%
2 - 3	5 - 22,7%	4 - 40%	1-20%
3 - 4	4 - 18,2%	1 - 10%	-
4 - 5	1 - 4,55%	-	-
5 - 6	2 - 9,1%	-	-
6 - 7	-	-	-
7 - 8	-	-	-
8 - 9	-	-	-
9 - 10	1 - 4,55%	-	-
gesamt	22 - 100%	10 - 100%	5 - 100%

Tab. 10 Mittlere Remissionsdauer in Beziehung zur
Anzahl der Radiophosphorthorapien

32 - P-Behandlungen	1.	2.	3.	4.
Remissionsdauer in Monaten	34	25,1	22	14

DISKUSSION

1. Beobachtungsgut

Die Angaben über die Geschlechtsverteilung bei der Polycythaemia vera schwanken in der Literatur beträchtlich. Nach Ansicht der Autoren reicht die Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich von 2,0 zu 1,0. (2,8,9,12,22,32,47, 52, 77,84,86)

Die Mehrzahl der Autoren berichten von einem leichten Überwiegen des männlichen Geschlechtes.

Die Geschlechtsverteilung unseres Krankengutes mit 1,2 zu 1 zeigt ebenfalls ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei den Erkrankten an.

Die allgemeine Ansicht, daß die Polycythaemia vera eine Krankheit des mittleren und höheren Lebensalter ist, können wir nach unseren Ergebnissen bestätigen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte das 5. Lebensjahrzehnt weit überschritten. Abweichend von den Angaben in der Literatur errechneten wir ein relativ hohes mittleres Alter von 62,1 Jahren bei Therapiebeginn.

Das hohe Alter ist durch die Tatsache bedingt, daß die Patienten bei den Hausärzten über Jahre mit Aderlässen behandelt worden sind und erst bei Ineffizienz dieser Therapie zur Radiophosphorthherapie in die Ambulanz eingewiesen wurden.

Das mittlere Alter der Patienten bei Therapiebeginn wird in der Literatur um 55 Jahre angegeben. Nach LAWRENCE(47) beträgt das mittlere Alter der Patienten 55,2 Jahre, nach VIDEBAEK (84) 54 Jahre, nach OSGOOD (61) 55,1 Jahre, nach RUCKENSTEINER (69) 59 Jahre, nach HORST (39) bei Männern 60,1 Jahre und bei Frauen 58,6 Jahre.

Das mittlere Alter unserer Patienten war mit 62,1 Jahren deutlich höher als die Angaben in der Literatur. Das mittlere Alter der Frauen bei Therapiebeginn war mit 65,4 Jahren sehr hoch; das mittlere Alter der Männer mit 58,1 Jahren stimmt mit den Literaturangaben überein.

Auf die Berechnung der Überlebenszeit haben wir bei unserer Untersuchung verzichtet, da eine zu geringe Patientenzahl vorliegt und auch der Beobachtungszeitraum zu kurz ist. Die Überlebenszeit der Patienten, bei der nach Beginn der Radiophosphorthherapie noch 50% der Patienten am Leben sind, beträgt nach CALABRESI (9) 11 Jahre, nach LAWRENCE (47) 13,3 Jahre, nach OSGOOD (61) 13,2 Jahre, nach STECHER (71) 8 Jahre, nach TUBIANA (79) 14,5 Jahre.

Die Überlebenszeit der Polycythaemia vera ist mit einer Radiophosphorthherapie nach Ansicht vieler Autoren sicher verlängert. (2,7,8,12,20,22,32,33,34,39,42,69,86,87) Diese Ansicht teilen MODAN, LILIENFELD (54) nicht. Sie fanden keine signifikante Differenz in der Überlebenszeit bei den unterschiedlichen Therapieverfahren bei der Polycythaemia vera.

Verlässliche große Statistiken fehlen bislang, um hier einen exakten Beweis für oder gegen die Verlängerung der Überlebenszeit zu führen.

Als mittleres Todesalter bei der Radiophosphorthherapie nennen LAWRENCE (47) 69,1 Jahre, DAMESHEK (16) 63 Jahre, STECHER (71) 61 Jahre.

OSGOOD (61) fand das mittlere Todesalter mit 69 Jahren bei der Polycythaemia vera nach einer Radiophosphorthherapie signifikant höher als bei den Erkrankten, die keine Radiophosphorthherapie erhielten. Bei dieser Patientengruppe errechnete er ein mittleres Todesalter von 65 Jahren.

Nach unserer Untersuchung können wir ein höheres mittleres Todesalter mit 71,5 Jahren angeben. Die Lebenserwartung unserer Patienten kam der Lebenserwartung gesunder Menschen nahe.

In unserer Untersuchung verstarben in den ersten vier Jahren nach Therapiebeginn 11 Patienten - etwa die Hälfte der Sterbefälle - an Komplikationen des Herzkreislaufes. Bei den genannten Patienten lag ein Rezidiv der Erkrankung vor. Die Hausärzte hatten diese Patienten

nicht zu einer erneuten Radiophosphorthherapie in unsere Ambulanz überwiesen. Eine kontinuierliche ambulante Überwachung dieser Patienten war wegen ihres hohen Alters recht schwierig. Das mittlere Todesalter dieser Patienten war mit 76 Jahren sehr hoch.

Bei zwei Patienten - 10% der Sterbefälle - beobachteten wir im Finalstadium der Erkrankung eine ausgeprägte Insuffizienz in der Erythropoese. Bei diesen Patienten fand sich im Finalstadium der Krankheit ein niedriges Gesamthämoglobin und eine verminderte Erythrocytenzahl; die Leucocyten und Thrombocyten waren im peripheren Blutbild nicht auffällig vermindert. Das anämische Finalstadium führen wir auf einen Erschöpfungszustand des Knochenmarkes zurück und werten dies als ein Stadium des natürlichen Krankheitsverlaufes. Mit dieser Ansicht finden wir uns in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren. (2,3,7,8, 9,11,12,13,20,22,29,30,32,34,42,46,48,64,65,76,87,89,90,92) Eine leukämische Komplikation sahen wir nicht, wie auch die Autoren ALTENBRUNN (2), BURKHARDT (7), FRANKE (22), GOLDECK (26), HALNAN (29), HÖR (34), PABST (65), WIDMANN (90) nicht.

Maligne Geschwülste wurden als Todesursachen nicht beobachtet. Nach Ansicht von LAWRENCE (47) und MODAN (51) ist durch die therapeutische Strahlenbelastung das Auftreten von malignen Geschwülsten nicht begünstigt.

2. Hämatologische Parameter

Überwiegend wird in der Literatur über deutlich erhöhte Werte der Erythrocyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits, des Gesamtblut - und Erythrocytenvolumens bei Therapiebeginn berichtet. (2,3,8,9,11,12,22,24,25,26,29, 37,39, 42,50,56,60,65,67,68,71,86,89,90,91)

Die Leukocyten und die Thrombocyten werden nur mäßig erhöht gesehen. (26,65,71,85)

Die in unseren Untersuchungen registrierten hämatologischen Werte vor und nach der Radiophosphorthherapie stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen überein. (22,26,37,42,65,85)

Blutvolumenwerte vor der Radiophosphorthherapie geben an CALABRESI (9) mit 83 - 133 ml / kg Körpergewicht, HUBER (40) mit 94,7 ml / kg Körpergewicht, BERLIN (4) mit 83,8 - 93,9 ml / kg Körpergewicht und GÖTZ (27) mit 96,1 ml / kg Körpergewicht.

Wir ermittelten bei unseren Patienten ein mittleres Blutvolumen bei Therapiebeginn von 103 ml / kg Körpergewicht. 3 bis 4 Monate nach der Therapie ermittelten wir ein deutlich niedrigeres Blutvolumen von 78 ml / kg Körpergewicht.

FRANKE (22) fand bei Therapiebeginn ein mittleres Erythrocytenvolumen von 91 ml / kg Körpergewicht.

In unseren Untersuchungen fanden wir einen deutlich niedrigeren Wert vor der Therapie und zwar für die Männer ein mittleres Erythrocytenvolumen von 76,9 ml / kg Körpergewicht und für die Frauen ein mittleres Erythrocytenvolumen von 69 ml / kg Körpergewicht.

4 Monate nach der Radiophosphorthherapie fanden wir wesentlich niedrigerere Erythrocytenvolumenwerte sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Das Erythrocytenvolumen betrug im Mittel nur noch 43 ml / kg Körpergewicht.

3. Therapie

Ein sicheres Dosierungsschema für alle erkrankten Patienten gibt es nicht. Die Radiophosphordosierung erfolgte bei uns individuell auf jeden Patienten abgestimmt. Die Dosierung des zu verabreichenden radioaktiven Phosphors richtete sich nach den individuellen Faktoren, wie Blutwerte und klinischer Allgemeinzustand. Als Dosierungs-

grundlage galt jedoch 0,1 mCi pro kg Körpergewicht. Unsere Patienten erhielten eine mittlere Einzeldosis von 5,8 mCi. Die Einzeldosis schwankte von 3,0 mCi bis 10,0 mCi.

Die meisten Autoren variieren die Dosis in Abhängigkeit von dem klinischen Allgemeinzustand, den objektiven hämatologischen Werten, vom Körpergewicht, vom Alter und Geschlecht der Patienten. (2,3,8,9,12,19,22,32,36,37,42, 47,56,58,60,64,65,69,71,72,74,77,89)

Die Autoren HÖR (34), KELLERMANN, PABST (42), COLIER(zit.8) dosieren den radioaktiven Phosphor streng nach dem Gewicht des Patienten und geben 0,1 mCi pro kg Körpergewicht. FRIEDBERG (zit.2) dosiert noch etwas höher, er gibt 0,1 bis 0,14 mCi pro kg Körpergewicht.

Sehr viele Autoren dosieren den radioaktiven Phosphor niedriger. In der Regel wird eine mittelgroße Initialdosis nach individueller Abstimmung von 3,0 bis 7,0 mCi gegeben. (2,3,8,12,19,22,32,33,36,37,38,39,41,47,50,55, 60,64,71,77,87,91)

Erfahrungsgemäß erzielt die mittelgroße Initialdosis eine optimale Wirkung und es werden irreversible Knochenmarksschädigungen vermieden.

Die Applikation des radioaktiven Phosphors erfolgt in der Regel intravenös; nur wenige Autoren geben den radioaktiven Phosphor oral.(12,71,72)

Die Autoren BUSCHMANN (8), CHONE (12), FRANKE (22), GOLDECK (26), HENNIG (32), LAWRENCE (47), PABST (65), STECHER (71), WASSERMANN (86) führen kurz vor der radioaktiven Phosphorgabe noch einen Aderlaß aus. Der Aderlaß wirkt als Regenerationsreiz auf das Knochenmark. Durch den Aderlaß soll das Ausmaß und die Geschwindigkeit der radioaktiven Phosphoraufnahme in die Zellen des hämatopoetischen Knochenmarkes gesteigert werden und so die Therapie effektiver zu gestalten.

Auch bei unseren Patienten wurden in der Regel kurz vor

der Radiophosphorthherapie Aderlässe vorgenommen.

Im Zusammenhang mit der radioaktiven Phosphorapplikation haben wir keine Komplikationen von seiten des Knochenmarkes beobachtet.

Eine Thrombopenie und eine Leukopenie ist bei unseren Patienten nicht aufgetreten.

Über gleich gute Erfahrungen berichten die Autoren ALTENBRUNN (2), HERMANISKY (33), FRANKE (22), CHONE (12) und PABST (65).

Gegenwärtig registrieren wir bei zwei Patienten eine zunehmende Knochenmarksinsuffizienz mit Verminderung der weißen und roten Blutzellelemente und des Hämoglobins im peripheren Blutbild.

Eine jetzt 69 jährige Patientin erhielt 1964 erstmals 0,08 mCi pro kg Körpergewicht und 1968 eine zweite und bisher letzte Radiophosphorgabe von 0,08 mCi pro kg Körpergewicht. Seit 1974 entwickelte sich bei dieser Patientin zunehmend eine Knochenmarksinsuffizienz.

Eine jetzt 78 jährige Patientin erhielt von 1962 bis 1974 5 mal in einem jeweils 2,5 jährigen Abstand eine radioaktive Phosphordosis von 0,08 mCi pro kg Körpergewicht. Nach der letzten Radiophosphorthherapie zeigte die Patientin noch lange Zeit normale hämatologische Werte.

Im Frühjahr 1975 entwickelte sich eine Panzytopenie.

Die hier beschriebenen Blutbildveränderungen bei diesen zwei Patienten fassen wir nicht als therapiebedingte Komplikation auf. Nach weit über 10 jähriger Krankheitsanamnese ist die Polycythaemia vera hier sehr wahrscheinlich in das Finalstadium übergegangen. Beide Patienten zeigen jetzt Blutbildwerte, die auf das ursächliche Krankheitsgeschehen zurückzuführen sind. Die Polycythaemia vera ist eine Neoplasie des Knochenmarkes, die vom Retikulum des myelopoetischen Gewebes ihren Ausgang nimmt. In der Endphase der Erkrankung werden Übergänge in Leukämien, in

aplastische Anämien, in Osteomyelofibrosen gesehen. Sie sind damit Stadien des natürlichen Krankheitsverlaufes. (2,7,10,13,15,20,22,32,34,37,42,47,87,90)

4. Remissionen

Angesichts der sehr unterschiedlichen Bewertungskriterien ist ein direkter Vergleich der erzielten Remissionen in der Literatur nur bedingt möglich. Die Autoren berichten von unterschiedlich langen Remissionen bei der Radiophosphorthherapie.

Mittlere Remissionszeiten dauern an nach LAWRENCE (47) 33 Monate, nach HERMANISKY (33) 30 Monate, nach PABST (65) 15,8 Monate, nach HORST (39) 1,8 Jahre.

BUSCHMANN und KÄSTNER (8) errechneten aus den Angaben von 23 Autoren eine mittlere Remissionsdauer von 1 bis 2 Jahren.

Durchschnittliche Remissionen nach der ersten Therapie beobachteten FRANKE (22) mit 24,6 Monaten, HENNIG (32) mit 24,4 Monaten, HOFFMANN (37) mit 27,4 Monaten und STECHER (72) mit 20 Monaten.

Die längsten Remissionen sahen ERF (20) mit 11 Jahren, KELLERMANN (42) mit über 9 Jahren, PABST (34) mit über 7 Jahren, STECHER (72) mit über 6,5 Jahren.

Wir ermittelten bei unseren Patienten eine mittlere Remissionsdauer nach der ersten Radiophosphorthherapie von 34 Monaten. Nach der zweiten Therapie errechneten wir eine mittlere Remissionsdauer von 25,1 Monaten.

Nach der dritten Therapie dauerte die mittlere Remissionszeit nur 22 Monate an.

Die bisher längste Remission mit 9,5 Jahren sahen wir bei einem Patienten nach der ersten Radiophosphorthherapie.

Unsere Beobachtung, daß die Remissionen bei der Radiophosphorthherapie von Rezidiv zu Rezidiv der Erkrankung kürzer werden, sahen unter anderem auch FRANKE (22), CHONE (12) HOFFMANN (37), KELLERMANN (42) und STECHER (72).

Die Verkürzung der Remissionszeiten bei der radiophosphorbehandelten Polycythaemia vera von Rezidiv zu Rezidiv der Erkrankung kommt den Gesetzmäßigkeiten bei einem malignen Prozeß nahe. Bei Neoplasien werden mit fortschreitender Krankheitsdauer immer kürzere Remissionen nach therapeutischen Maßnahmen gesehen. (37)

5. Leukämierate bei der Polycythaemia vera

In der Literatur häufen sich die Berichte über eine erhöhte Leukämierate bei der Polycythaemia vera nach der Radiophosphorthherapie. (3,6,8,9,10,11,17,31,36,46,49, 50,53,54,56,62,67,68,69,72,91,92)

Das Zusammentreffen der akuten Leukämie mit der Polycythaemia vera und auch die Beziehung der akuten Leukämie zur Radiophosphorthherapie werden sehr strittig beurteilt. (2,3,6,7,8,10,11,12,16,17,22,29,30,32,36,37,39,47,53,54, 56,58,62,65,67,68,69,70,71,72,76,77,79,85,86,87,89,91,92) Das Auftreten einer chronischen myeloischen Leukämie im Endstadium der Polycythaemia vera ist dagegen unbestritten. Die Autoren berichten von einer Leukämierate von 1 bis 21 %. (8,12,22,29,32,70,72,78,80,84,85,88,91) Mehrere Autoren wie ARTHUR (3), DAMESHEK (40), MODAN (53) PRIBILLA (68), PERKIN (67), STECHER (71) vermuten beim radioaktiven Phosphor eine direkte leukämogene Wirkung. Der radioaktive Phosphor und auch die zytostatischen alkylierenden Substanzen reagieren direkt mit den Nucleinsäuren DNS und RNS.

Diese Substanzen können theoretisch mutagene und karzinogene Wirkungen entfalten. Es ist direkt eine karzinogene Wirkung durch den Umbau der Gene und auch indirekt eine Karzinogenese über die Hemmung der Immunabwehr auf virus-induzierte Tumoren denkbar. Es ist bekannt, daß Immunsuffizienzsyndrome zu malignen Tumoren neigen. (23)

Knochenmarksschäden und auch leukämogene, tumoröse Prozesse sind nach hohen Strahlendosen experimentell gesichert worden. (5,21,35,44,66,73)

MODAN, LILIENFELD (54) fanden bei einem repräsentativen Krankengut, welches mit radioaktivem Phosphor behandelt wurde, eine deutlich erhöhte Leukämierate von 11 %. Da sie bei den Patienten, die nicht mit radioaktivem Phosphor behandelt wurden, nur eine Leukämierate von 1 % fanden, vermuten die beiden Autoren eine direkte kausale Beziehung der Strahlenbehandlung zur Entwicklung der Leukämie.

OSGOOD (61) fand bei dem gleichen Krankengut, das MODAN und LILIENFELD untersuchten, eine höhere Überlebensdauer bei den strahlenbehandelten Patienten. Er folgert daraus, daß durch die höhere Überlebenszeit vermehrt Patienten das Endstadium der Polycythaemia vera mit einer Leukämie erleben.

Nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren ist die Leukämierate eher günstiger bei der Radiophosphorthherapie. (22,32,34,37,42,47)

OSGOOD (61), SZUR (76), WASSERMANN (88) sehen das leukämische Stadium als ein natürliches Endstadium der Erkrankung an. Durch die Lebensverlängerung bei der Radiophosphorthherapie werden vermehrt Umwandlungen zur Leukämie im Finalstadium der Erkrankung zu registrieren sein.

Viele Autoren meinen, daß der Übergang zur Leukämie ein ursächliches Krankheitsgeschehen ist und keinesfalls therapiebedingt ist. (7,12,22,29,32,33,34,37,39,42,59,61,69,86,87,89,90,92)

TINNEY (80,81) bestätigt diese Ansicht. Vor allem Patienten, die länger als 10 Jahre mit einer Polycythaemia vera lebten, sterben vermehrt an einer Leukämie. Nach 15 jähriger Krankheitsdauer sterben 80% der Patienten an einer Leukämie. Bei 163 unbehandelten Polycythaemien sah TINNEY in 17% Übergänge zur Leukämie.

In den neueren Untersuchungen der Polycythaemia Vera Study Group USA (87) fanden sich bislang leukämische Komplikationen nur in der mit Leukeran behandelten Patientengruppe.

Viele Tatsachen sprechen dafür, daß der Polycythaemia vera eine spontane Leukämietendenz innewohnt und daß die Leukämierate nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie steht.

LENNERT (zit. 75) sieht die Fibrose, Sklerose und die Leukämie sehr wahrscheinlich als Folge der Erkrankung des Stammzellsystems des Knochenmarkes, da die Metaplasie aller Knochenmarkselemente bei der Polycythaemia vera unbestritten ist. (28)

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand sind die leukämischen Komplikationen bei der Therapie mit radioaktivem Phosphor und mit Zytostatika in gleicher Zahl zu erwarten.

Die Vorteile der Radiophosphorthherapie basieren auf der einfachen Applikation und der guten Verträglichkeit des radioaktiven Phosphors. Die Radiophosphorthherapie ist sehr wirkungsvoll, denn es werden lange subjektive und objektive Remissionen der Erkrankung erzielt. In den Remissionen ist der Patient vor den Kreislaufdekompensationen und den thrombembolischen Komplikationen weitestgehend geschützt.

Dagegen ist die zytostatische Therapie schwerer zu steuern, der Patient muß sorgfältig und kontinuierlich überwacht werden. Bei der zytostatischen Therapie werden kürzere Remissionszeiten und häufiger Knochenmarksdepressionen gesehen. (37,43,65,68)

Der oft angeführte Vorteil der zytostatischen Therapie, eine niedrigere Leukämierate zu haben, kann nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren nicht aufrecht erhalten werden. (2,7,12,22,29,30,32,33,34,37,42,61,69,76,86,87,92)

ZUSAMMENFASSUNG

54 Patienten mit einer Polycythaemia vera, die einmal oder mehrfach mit radioaktivem Phosphor behandelt wurden, werden hinsichtlich der hämatologischen Parameter vor und nach der Radiophosphorthherapie, der Alters- und Geschlechtsverteilung analysiert.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung stimmt weitgehend mit den Angaben in der Literatur überein.

11 Patienten verstarben in einem Rezidiv der Erkrankung an Herz- und Kreislaufkomplikationen.

2 Patienten verstarben in einer Insuffizienz der Erythropoese. Leukämische Komplikationen als Todesursache sind bei unseren Patienten nicht aufgetreten.

In der Regel wurden deutlich erhöhte Werte der Erythrocyten, des Hämoglobins des Hämatokrits, des Erythrocytenvolumens und des Gesamtblutvolumens bei Therapiebeginn gefunden.

3 bis 4 Monate nach der Therapie waren die hämatologisch Parameter bei 39 Patienten normalisiert. Bei 10 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt die Blutwerte deutlich unter die Normalwerte abgefallen. Lediglich bei 5 Patienten war 2 bis 5 Monate nach der ersten Therapie eine zusätzliche Radiophosphorgabe zur vollen Remission notwendig.

Eine Leukopenie und eine Thrombopenie kamen nicht zur Beobachtung.

Nach der ersten Therapie kam es zu Remissionen, die im Mittel 34 Monate anhielten. Die mittlere Remissionszeit verkürzte sich nach der zweiten Therapie auf 25.1 Monate, nach der dritten Therapie auf 22 Monate und nach der vierten Therapie auf 14 Monate.

Der therapeutische Effekt ist bei gleichbleibender Radiophosphordosierung bei Rezidivbehandlungen verringert.

Die Radiophosphorthherapie besitzt gegenüber der zytostatischen Therapie gewichtige Vorteile. Sie ist leichter in der Handhabung, exakter dosierbar und auch wirkungsvoller. Sie senkt effektiv die thrombembolischen Komplikationen und verhindert langfristig Kreislaufdekompensationen. Mit der Radiophosphorthherapie werden lange Remissionen erreicht und die Überlebenszeit der Patienten verlängert. Die erheblichen Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie sind bei der Radiophosphorthherapie nicht geläufig.

Vieles spricht für die Tatsache, daß alle lebensverlängernde Therapien bei der Polycythaemia vera eine gleiche Leukämierate aufweisen.

Eine rationelle Therapie der Erkrankung ohne mögliche Nebenwirkungen ist erst mit Kenntnis der Aetiologie zu erwarten.

Die radioaktive Phosphorthherapie ist ein bewährtes Therapieverfahren bei der Polycythaemia vera, das gegenüber der Anwendung von Zytostatika für den Patienten Vorteile hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABBAT, J. D.
Experiences of management and treatment of polycythaemia vera using ^{32}P as a therapeutic weapon.
J. Fac. Radiol. 5 (1953) 141
2. ALTENBRUNN, H.J., D. STÖBER, G. MIERSCH
Die Radiophosphorbehandlung der Polycythaemia vera, unsere Erfahrungen nach 142 Therapien bei 53 Patienten
Dtsch. Ges.wesen H. 10 (1971) 429
3. ARTHUR, K.
Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia a review of ten years experience.
Radiol. 18 (1967) 287
4. BERLIN, N.I., J.H. LAWRENCE, J. GARTLAND
Blood volume in polycythemia vera as a determines by P^{32} labaled red blood cells.
Am. J. Med. 9 (1950) 747
5. BOLL, I.
Chromosomenabweichungen im menschlichen Knochenmark als Diagnostikum des Strahlenschadens.
Radioisotope in der Hämatologie - Keiderling/
Hoffmann Schattauer Verlag Stuttgart 1963
6. BRAUNSTEINER, H., G. ROTHENBUCHNER, B. SCHÖBER
Kann eine Polycythaemia vera in eine chronische Leukämie übergehen?
Med. Klin. 59 (1964) 614
7. BURKHARDT, R., H.W. PABST, A. KLEBER
Knochenmarkhistologie und Klinik der Polycythaemia vera.
Archiv klin. Med. 216 (1969) 64
8. BUSCHMANN, O., A. KÄESTNER
Erfahrungen mit der Radiophosphorbehandlung bei der Polycythaemia vera.
Strahlentherapie 115, (1961) 303

9. CALABRESI, P., O.O. MEYER
Polycythaemia vera
Ann. int. Med. 50 (1959) 1182
10. CALABRESI, P.
Myeloproliferative syndrome with leukemia preceding
polycythemia vera.
Blood 13 (1958) 642
11. CAMPBELL, A., E.W. EMERY, J.N. GODLEE and
T.A.J. PRANKERD
Diagnosis and treatment of primary polycythemia.
Lancet I (1970) 1074
12. CHONE, B.
Erfolgsbilanz der ³² P - Therapie bei der Polycythaemia vera.
Therapiewoche 34 (1967) 1178
13. CHONE, B.
Charakterisierung der Osteomyelofibrose nach
³² P Therapie
Therapiewoche 17 (1973) 1521
14. DAMESHEK, W.
The case for phlebotomy in polycythemia vera.
Blood 32 (1968) 488
15. DAMESHEK, W.
Some speculations on the myeloproliferative
syndrome.
Blood 6 (1951) 372
16. DAMESHEK, W.
Physiopathology and course of polycythemia vera
as related to therapy.
J. Amer. Med. Ass. 142 (1950) 790
17. DAMESHEK, W.
Some observation in polycythemia vera
Bull. New Eng. M. Center 16 (1954) 53

18. DOERING, P.
Die Therapie der Polycythaemia rubra vera mit
radioaktivem Phosphor.
Klin. Wschr. 34 (1956) 1165
19. DOERING, P.
Zur Radiophosphorthherapie der Polycythaemia vera.
Strahlentherapie 105 (1958) 106
20. ERF, L.A.
Radioactiv phosphorus in the treatment of primary
polycythemia.
Progr. Haematol. 1 (1956) 153 New York Grune and
Stratton
21. FLIEDNER, T.M., R. STODTMEISTER
Experimentelle und klinische Strahlenhämatologie
München Verlag Lehmann 1962
22. FRANKE, W.G., K. HENNIG, A. SCHADEBERG
³² P - Therapie der Polycythaemia vera - unsere
Erfahrungen in 15 Jahren.
Dtsch. Ges.wesen 28 (1973) 1448
23. GÄRTNER, U., A. SCHIEF, W.G. STOCKER
Beitrag zum Problem maligner Zweiterkrankungen nach
zytostatischer Therapie.
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 671
24. GOLDECK, H., H. GROTH, W. HORST
Strahlentherapie mit Radiophosphor bei Polycythaemia
rubra vera.
Klin. Wschr. 30 (1952) 28
25. GOLDECK, H., W. HORST, H. SAUER
Radio-Phosphat in der Polycythaemia - Therapie
Strahlentherapie 91 (1953) 99
26. GOLDECK, H., H. GROTH, W. HORST
Die radiophosphorbehandelte Polycythaemia rubra
vera mit längerer Nachbeobachtung
Zeitschrift für klin. Med. 151 (1953) 173

27. GÖTZ, H.
Isotopenuntersuchungen über das Gesamtblutvolumen.
Diss. München 1964
28. HADNAGY, CS., Gy. SASS, E. KOTAY- LAKATOS, M. IZSAK,
G. BORSAI
Osteosklerose und Myelofibrose
Med. klin. 63 (1968) 1930
29. HALNAN, K.E., M.H. RUSSEL
Polycythemia vera
Lancet 16 (1965) 760
30. HAUSWALDT, Ch., W. HUNSTEIN, N. UHL, P. DÖRING
Histologische Knochenmarkbefunde bei Polycythaemia
vera vor und nach P^{32} - Therapie.
Archiv klin. Med. 213 (1967) 220
31. HAUSWALDT, Ch., F.-R. DOUWES, G. ZIESEMER, G. RAHLF
Übergang einer Polycythaemia vera in eine akute
Monocytenleukämie.
Acta Haemat. 50 (1973) 36
32. HENNIG, K., W.G. FRANKE, M. STRIETZEL
Eigene Erfahrungen mit der Radiophosphorbehandlung
bei Polycythaemia vera.
Zschr. inn. Med. 20 (1965) 14
33. HERMANISKY, F., B. WIEDERMANN, L. DONNER, P. PUDLAK
Erfahrungen bei der Behandlung mit radioaktivem Phos-
phor bei primärer Polyzzythämie.
Zschr. ges. inn. Med. 14 (1959) 591
34. HÖR, G., H.W. PABST
Radiophosphorthherapie der Polycythaemia vera
Therapeut. Umschau 30 (1973) 789
35. HOBITZ
Pathophysiologie des Strahlenschadens
Med. Klinik 34 (1957) 1474
36. HENNEMANN, H.H., G. STECHER
Die Therapie der Polycythaemia vera
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 1874

37. HOFFMANN, G., F. STEPHAN, M. PREDIC, W. KEIDERLING
Gegenwärtiger Stand der Polycythaemiebehandlung mit
Radiophosphor unter Berücksichtigung der eigenen
Erfahrungen.
Radioisotope in der Hämatologie Schattauer Verlag
Stuttgart 1963
38. HOFFMANN, G., P. PFANNENSTIEL
Therapie mit radioaktiven Substanzen in der inneren
Medizin.
Med. Klin. 65 (1970) 1019
39. HORST, W., H. RÖSLER, H. VILLANUEVA - MEYER
201 Fälle von Polycythaemie: P^{32} Behandlungsergeb-
nisse
Radioisotope in der Hämatologie - Keiderling /Hoff-
mann Schattauer Verlag Stuttgart 1963
40. HUBER, H., S. M. LEWIS, L. SZUR
Die Indikation zur Bestimmung von Blutvolumen und
zirkulierender Erythrocytenmenge bei Polycythaemia
vera.
Acta Haemat. 34 (1965) 116
41. KELLER, H.M.
Polyzythämie und Polyglobulie
Therapeut. Umschau 30 (1973) 785
42. KELLERMANN, T., H.W. PABST
Die P^{32} - Behandlung der Polycythaemia vera
Ärzt. Forschung 17 (1963) 251
43. KLEINFELDER, H., H. BRACHARZ
Behandlung der Polycythaemia vera mit Daraprim.
Klin. Wschr. 34 (1956) 512
44. KUHLMANN, STAEMMLER, KOEGL
Beitrag zur Strahlenspät-schädigung
Med. Klin. 34 (1957) 1481
45. LAWRENCE, H. J.
Nucliar physis and therapy. Preliminary report on a new
method for treatment of polycythemia.
Radiology 39 (1940) 51

46. LAWRENCE, J.H., DONALD
The incidence of cancer in chronic leukemia and in polycythemia vera
Amer. J. med. Sci. 237 (1959) 488
47. LAWRENCE, J.H.
Polycythemia, Physiology, Diagnosis and Treatment
Grune and Stratton New York 1955
48. LEDDLIE, E.M.
Treatment of polycythemia vera by ^{32}P
Proc. roy. Soc. Med. 59 (1966) 1095
49. MODAN, B.
The Polycythemic Disorders
Charles C. Thomas Publisher 1971 Springfield
Illinois USA
50. MODAN, B.
Radiophosphorus Therapy in Polycythemia
Blood 26 (1965) 383
51. MODAN, B.
An epidemiological study of polycythemia vera
Blood 26 (1965) 657
52. MODAN, B.
Polycythemia - a review of epidemiological and clinical aspects.
J. chronic. Dis. 18 (1965) 605
53. MODAN, B., A.M. LILIENFELD
Leukaemogenic effect of ionizing irradiation treatment in polycythemia
Lancet 2 (1964) 439
54. MODAN, B., A.M. LILIENFELD
Polycythemia vera and leukemia - The role of radiation treatment
Medicine 44 (1964) 305
55. MORCZEK, A.
Die Strahlenbehandlung der Hämoblastosen und tumorbildenden Retikulosen
Rad. therap. 4/3 (1963) 273

56. NORCROSS, J.W.
Radioactive treatment of polycythemia vera
Lahey Clin. Bull. 17 (1968) 57
57. NEUKOMM, S., P. LERCH, P. DESBAILLETS, J. RIVIER
A propos de la retention du radiophosphore chez
l'homme normal et cancéreux mesurée par l'élimination urinaire
Schweiz. med. Wschr. (1955) 344
58. OEFF, K.
Radionuklid - Therapie bei Blutkrankheiten
Vortrag - Kongress für ärztliche Fortbildung
Berlin 1965
59. OSGOOD, E.E.
Contrasting incidence of acute monocytic and granulocytic leukemias in P^{32} - treated patients with polycythemia vera and chronic lymphocytic leukemia
J. Lab. Clin. Med. 64 (1964) 560
60. OSGOOD, E.E.
The Case for P^{32} in Treatment of Polycythemia vera
Blood 32 (1968) 492
61. OSGOOD, E.E.
Polycythemia vera
Blood 26 (1965) 243
62. OSGOOD, E.E.
Leukaemogenic effect of ionising - irradiation treatment in polycythemia
Lancet 2 (1964) 976
63. OSLER, W.
Chronic cyanosis with polycythemia and enlarged spleen; a new clinical entity.
Amer. J. med. Sc. 126 (1903) 187
64. PABST, H.W., R. MARX, H. CRAMER
Neuere Erfahrungen bei der Behandlung der Polycythaemie mit radioaktivem Phosphor
Med. Klin. 9 (1953) 274
65. PABST, H.W., Ch. STROHM, Th. KELLERMANN
Therapie der Polycythaemia vera
Schweiz. Med. Wschr. 43 (1960) 1206

66. PELLER, S., P. PICK
Leucemia and other malignancies in physicans
Am. J.M. Sc. 224 (1952) 154
67. PERKINS, J., M.C.G. ISRAELS, J.F. WILKINSON
Polycythemia vera
Quart. J. Med. 33 (1964) 499
68. PRIBILLA, W.
Die Behandlung der Polycythaemia vera
Dtsch. Med. J. 19(1968) 441
69. RUCKENSTEINER
Zur Strahlentherapie der Polycythaemia rubra vera
Wien. klin. Wschr. 79 (1967) 773
70. SCHWARTZ, S.C., L. EHRLICH
The relationship of polycythemia vera to leukemia;
a critical review
Acta Haemat. 4 (1950) 129
71. STECHER, G., H. WOLFERS, P. NETTESHEIM
Polycythaemia vera
Dtsch. Med. Wschr. 39 (1961) 1861
72. STECHER, G., H. WOLFERS, P. NETTESHEIM
Polycythaemia vera
Dtsch. Med. Wschr. 40 (1961) 1899
73. STECHER, G.
Morphologische Veränderungen der Leukocyten bei
Polycythaemie nach Radiophosphorbehandlung
Radioisotope in der Hämatologie Keiderling / Hoff-
mann Schattauer Verlag Stuttgart 1963
74. STECHER, G., G. REINHARDT
Polyglobulie und Polycythaemia vera
Handbuch der Inneren Medizin - Heilmeyer Teil 2
Springer Verlag Berlin 1970
75. SPECK, B.
Vorträge und Diskussionen auf dem Dahlem - Workshop
über das Myelofibrose - Osteosklerose - Syndrom
Schweiz. Med. Wschr. 104 (1974) 1386

76. SZUR, L., S.M. LEWIS
The haematological complications of polycythemia vera and treatment with radioactive phosphorus
Brit. J. Radiol. 39 (1966) 122
77. SZUR, L., S. M. LEWIS and G. GOOLDEN
Polycythemia and its treatment with radioactive phosphorus
Quart. J. Med. 28 (1959) 397
78. TISCHENDORF, W., K. HERZOG
Mehrjährige Beobachtungen über chronische Leukämie und Polycythaemie
Dtsch. Archiv für klin. Med. 185 (1940) 566
79. TUBIANA, M.R. FLAMANT, E. ATTI and HYAT
A study of hematological complications occurring in patients with polycythemia vera treated with ^{32}P
Blood 32 (1968) 536
80. TINNEY, W.S., B. E. HALL, H.T. GIFFIN
The prognosis of polycythemia vera
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 20 (1945) 306
81. TINNEY, W.S., B.E. HALL, H.T. GIFFIN
Hematologic complications of polycythemia vera
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 18 (1943) 227
82. VAQUEZ, H.
Sur une form speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie exessive et persistante
C.R. Soc. Biol. 44 (1892) 384
83. VALENTINE, W.N. W.S. BECK
Biochemical studies in myeloproliferative disorders
Blood 7 (1952) 959
84. VIDEBAEK, A.
Polycythemia vera; course and prognosis
Acta med. Scandinav. 138 (1950) 179
85. WASCHULEWSKI, W.H., E.W. DÖRFFEL
Erfahrungen mit P^{32} bei Polycythaemie
Strahlentherapie 108 (1958) 87

86. WASSERMANN, L.R.
The treatment of polycythemia, A panel discussion
Blood 32 (1968) 483
87. WASSERMANN, L.R.
The treatment of polycythemia
XV Congress of international society of Hematol.
Jerusalem Sept. 1-6, 1974
88. WASSERMANN, L.R.
Polycythemia vera - its course and treatment, relation to myeloid metaplasia leukemia
Bull. N.Y. Acad. Med. 3 (1954) 343
89. WATKINS, P.J., G.H. FAIRLEY, R.B. SCOTT
Treatment of polycythemia vera
Brit. med. J. 2 (1967) 664
90. WIDMANN, H.
Verlaufsformen der Polycythaemia vera
Die Medizinische 36 (1958) 1374
91. WOLFERS, H., G. STECHER
Polycythaemie und Leukämie
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66 (1961) 1092
92. WEISSBECKER, B., K. GAEDTKE
Polyzythämie, Osteomyelofibrose und akute Leukämie
Med. Klin. 59 (1964) 420

Lebenslauf

Am 11. Oktober 1942 wurde ich in Byliczki (Posen) geboren.

Nach Erlangen der Hochschulreife studierte ich von 1963 bis 1968 an der Humboldt Universität Berlin und von 1969 bis 1970 an der Freien Universität Berlin Medizin.

Am 4. Dezember 1970 legte ich das Staatsexamen ab. 1971 arbeitete ich als Medizinalassistent in Berlin. 1972 bis 1974 war ich als Assistenzarzt in der Inneren Medizin in Berlin und Bietigheim tätig.

Seit dem 1. Januar 1975 arbeite ich in der Röntgenabteilung des Krankenhauses Berlin - Wilmersdorf.

